

rec'd PCT/PTO 11 MAR 2005
527,695

107-527695

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
25 mars 2004 (25.03.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/024102 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ : A61K 7/00

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/002691

(22) Date de dépôt international :
10 septembre 2003 (10.09.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/11520 12 septembre 2002 (12.09.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : SO-
CIE TE DE COURTAGE ET DE DIFFUSION [FR/FR];
Codif International S.A.S, 61, rue du Commandant L'Her-
minier, F-35417 Saint-Malo Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : GEDOUIN,

Antoine [FR/FR]; Saint-Vincent, F-35350 Saint-Coulomb
(FR). VALLEE, Romuald [FR/FR]; 43, rue de la Baie,
F-35350 Saint-Meloir-des-Ondes (FR). MORVAN,
Pierre-Yves [FR/FR]; 8, rue Pointeau du Ronceray,
F-35700 Rennes (FR).

(74) Mandataire : MAILLET, Alain; Cabinet Le Guen Mail-
let, 5, place Newquay, B.P. 70250, F-35802 Dinard (FR).

(81) États désignés (national) : JP, US.

(84) États désignés (régional) : brevet européen (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

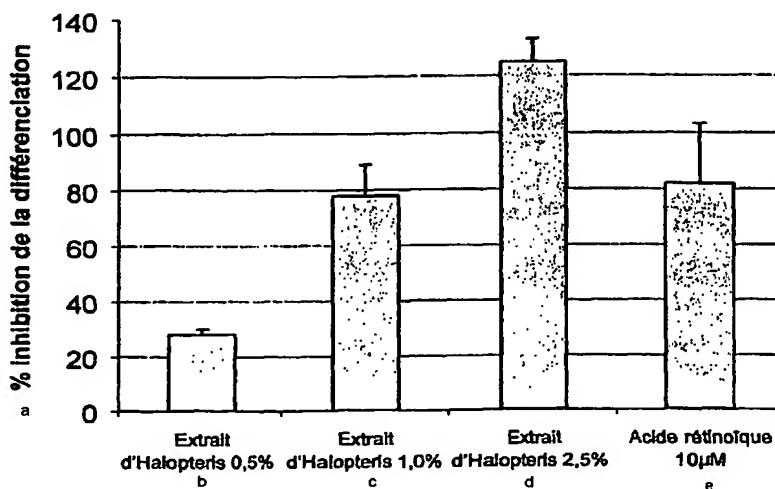
Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: USE OF A GENUS *HALOPTERIS* BROWN ALGA EXTRACT IN A COSMETIC OR PHARMACEUTICAL COM-
POSITION FOR LIMITING ADIPOSE TISSUE EXPANSION AND CORRESPONDING COSMETIC OR PHARMACEUTICAL
COMPOSITION

(54) Titre : L'UTILISATION D'UN EXTRAIT D'UNE ALGUE BRUNE DU GENRE *HALOPTERIS* DANS UNE COMPOSI-
TION COSMÉTIQUE OU PHARMCEUTIQUE DESTINÉES A LIMITER L'EXPANSION DES TISSUS ADIPEUX ET COM-
POSITION COSMETIQUE OU PHARMACEUTIQUE CORRESPONDANTE.



a...% OF INHIBITION OF DIFFERENTIATION
b...HALOPTERIS EXTRACT 0.5 %
c...HALOPTERIS EXTRACT 1.0 %
d...HALOPTERIS EXTRACT 2.5 %
e...RETINOIC ACID 10 µM

[Suite sur la page suivante]

WO 2004/024102 A2



(57) Abstract: The invention concerns the use of a genus *Halopteris* or *Sphacelaria* brown alga extract in a cosmetic or pharmaceutical composition for limiting expansion of adipose tissue by its effect on preadipocyte differentiation.

(57) Abrégé : La présente invention concerne l'utilisation d'un extrait d'une algue brune du genre *Halopteris* ou *Sphacelaria* dans une composition cosmétique ou pharmaceutique destinée à limiter l'expansion des tissus adipeux par son effet sur la différenciation pré-adipocytaire.

Utilisation d'un extrait d'une algue brune du genre *Halopteris* dans une composition cosmétique ou pharmaceutique destinée à limiter l'expansion des tissus adipeux et composition cosmétique ou pharmaceutique correspondante

La présente invention concerne l'utilisation d'un extrait d'algue dans une composition cosmétique ou pharmaceutique destinée à limiter l'expansion des tissus adipeux. Elle concerne également ladite composition cosmétique ou pharmaceutique destinée à limiter l'expansion des tissus adipeux.

5 Les tissus adipeux sont formés d'une matrice conjonctive essentiellement constituée de cellules graisseuses du tissu hypodermique, ou adipocytes, qui sont des cellules qui renferment une volumineuse vacuole lipidique sous forme de triglycérides. L'activité métabolique de ces adipocytes comporte, d'une part, une étape de synthèse des triglycérides, que l'on appelle la lipogénèse, et d'autre part, une étape
10 d'hydrolyse des triglycérides, que l'on appelle la lipolyse, qui va libérer dans le sang des acides gras qui sont utilisés par les autres cellules de l'organisme à des fins énergétiques.

Pour limiter une expansion des tissus adipeux, il est connu d'utiliser des substances qui peuvent agir sur les adipocytes, soit en stimulant la lipolyse des
15 triglycérides intra-cellulaires et le re-largage extra-cellulaire des acides gras et du

glycérol, soit au contraire en inhibant la lipogénèse de nouveaux triglycérides. Des extraits de plantes ayant ce type d'activité ont ainsi pu être utilisés dans la composition de produits cosmétiques et/ou pharmaceutiques destinés à affiner la silhouette.

5 A titre d'exemple, on peut citer le document brevet FR-A-2 693 917 qui décrit un extrait aqueux de l'algue brune *Laminaria digitata* lequel a montré *in vitro* un effet stimulant de la lipolyse des adipocytes isolés d'hypoderme humain. On peut également citer le document de brevet FR-A-2 774 905 qui décrit un extrait lipidique de graines de *Garcinia mangostana* ayant également une activité de stimulation de la
10 lipolyse.

Toujours à titre d'exemple, on peut citer le document de brevet FR-A-2 795 958 qui décrit un extrait lipidique de la micro-algue *Odontella aurita* (riche en acides gras polyinsaturés) montrant un effet inhibiteur de la néosynthèse des acides gras dans des adipocytes isolés d'hypoderme humain et donc un effet inhibiteur de la lipogénèse ou
15 encore le document de brevet FR-A-2 817 150 qui décrit un extrait lipidique de graines de *Polygonum fogopryum* (riche en phytostérols) montrant un effet semblable.

La présente invention s'intéresse plus particulièrement aux algues brunes du genre *Halopteris* (ordre Sphacelaria) et, à titre d'exemple, de l'algue *Halopteris scoparia* encore nommée *Sphacelaria scoparia*. La présente invention concerne
20 l'utilisation d'un extrait d'une algue brune du genre *Halopteris* dans une composition cosmétique ou pharmaceutique destinée à limiter l'expansion des tissus adipeux. Avantageusement, cette algue est l'algue *Halopteris scoparia*.

De manière surprenante, on a pu montrer que cet extrait n'avait pas d'effets significatifs ni sur l'inhibition de la lipogénèse ni sur la stimulation de la lipolyse des
25 triglycérides.

On a par ailleurs pu montrer, comme on le verra par la suite, que cet extrait a un effet sur la formation des adipocytes matures, seuls capables d'accumuler des triglycérides, à partir de précurseurs d'adipocytes que l'on appelle des pré-adipocytes et qui sont les seules à se multiplier. Cette transformation des pré-adipocytes en
30 adipocytes matures est appelée différenciation cellulaire. En d'autres termes, un extrait des algues brunes du genre *Halopteris* (ou *Sphacelaria*) a un effet inhibiteur de la différenciation des pré-adipocytes en adipocytes matures.

De manière générale, la différenciation cellulaire est le plus souvent régulée aussi bien de façon positive que négative par des facteurs adipogéniques présents dans

le milieu dans lequel se trouvent les cellules, tels que des hormones, des cytokines, des facteurs de croissance, des vitamines, etc. Elle est induite par une élévation ou une diminution de la concentration d'un ou de plusieurs de ces facteurs de régulation adipogénique. Ces facteurs de régulation sont produits soit par les pré-adipocytes eux-mêmes, ce qui est le cas d'une régulation dite autocrine, soit par des cellules environnantes, ce qui est le cas d'une régulation dite paracrine, soit encore par des cellules plus éloignées mais reliées aux pré-adipocytes par la voie sanguine, ce qui est le cas d'une régulation dite endocrine. Dans le cas des adipocytes, les pré-adipocytes sont des cellules de type fibroblastique qui, en fonction des facteurs environnants, peuvent se différencier soit en adipocytes dans le tissu adipeux, soit en ostéoblastes dans le tissu osseux.

On sait d'après un document paru dans *Biochem.Mol.Biol.In.*, 1994, 32, p705-p712, intitulé "*Regulation of lipoprotein lipase synthesis in 3T3-L1 adipocytes by interleukin-11/adipogenesis inhibitory factor*" et ayant pour auteurs Oshumi J, Miyadai K et Itoh Y que l'interleukine-11 (IL-11) présente une activité d'inhibition de la différenciation adipocytaire et constitue donc un facteur adipogénique négatif. De même, un document paru dans *J. Biol. Chem.*, 1996, 271: 615-618, intitulé "*Tumor necrosis factor promotes phosphorylation and binding of insulin receptor substrate 1 to phosphatidylinositol 3-kinase in 3T3-L1 adipocytes*" et ayant pour auteurs Guo D et Donner DB a montré un tel effet pour le facteur alpha de nécrose des tumeurs (TNFa).

Parmi les facteurs adipogéniques qui stimulent la différenciation, l'insuline et le *insulin-like growth factor 1* (IGF-1) augmentent l'expression des marqueurs de la différenciation des adipocytes tels que les enzymes *fatty acid synthase* (FAS), glycerol-3-phosphate dehydrogenase (G3PDH), stearoyl CoA desaturase (SCD), ou encore des protéines membranaires comme les transporteurs de glucose (GLUT-4) et les transporteurs d'acides gras (FABP) exprimés à la surface des adipocytes humains (voir à ce sujet le document paru dans *J. Nutr.*, 1996, 126: 865-870, intitulé "*Insulin increases lipogenic enzyme activity in human adipocytes in primary culture*" et ayant pour auteurs Moustaid N, Jones BH et Taylor JW).

Les adipocytes matures produisent et secrètent des facteurs de sécrétation considérés comme de véritables hormones spécifiques de l'adipocytes, comme notamment la leptine et l'adiponectine. Cette dernière est encore l'Acrp 30 (Adipocyte complement-related protein of 30 KDa) selon un article de Scheren and al publié en 1995 dans *J.Bio.Chem.*, 270 26746-9 ou AdipoQ mis en évidence chez la souris selon

un autre article de Hu and all, publié dans J.Bio-Chem de 1996, 271 10697-703.. Une protéine similaire a été mise en évidence dans le plasma humain et nommée GBP28 (Gelatin Binding Protein of 28 KDa) ou APM1 (Adipose Most Abundant Gene Transcript 1) d'après un article publié dans J.Biochem, 120, pages 803 à 812 de Nakano and all.

On présente ci-dessous les résultats des études qui ont été menées pour étudier l'effet inhibiteur de la différenciation adipocytaire que présentent des extraits d'algues du genre *Halopteris* et, en particulier, de l'algue *Halopteris* (ou *Sphacelaria*) *scoparia*.

Pour ce faire, on va étudier l'effet d'un extrait de l'algue *Halopteris* (ou *Sphacelaria*) *scoparia* sur une lignée de pré-adipocytes 3T3-L1 induits en adipocytes.

L'extrait de l'algue *Halopteris scoparia* est un extrait hydrosoluble qui est obtenu, dans cette étude, par macération de l'algue séchée ou lyophilisée en présence d'un solvant. Le solvant est un mélange d'eau avec un co-solvant, comme par exemple le dipropylène glycol ou le glycérol. Le rapport eau /co-solvant est compris entre 0 et 80 %, de préférence entre 30 et 50 %. On notera qu'il pourrait également n'être que de l'eau.

L'étude de l'effet de cet extrait sur une lignée de pré-adipocytes 3T3-L1 induits en adipocytes est menée selon un protocole qui est connu et qui est notamment décrit dans le document paru dans *Annu. Rev. Biochem.*, 1995, 64 : 345-373, intitulé "*Transcriptional regulation of gene expression during adipocyte differentiation*" ayant pour auteurs MacDougald OA et Lane MD.

On rappelle ci-dessous brièvement ce protocole. Les cellules pré-adipocytaires de la lignée 3T3-L1 ont été maintenues en culture en milieu de Eagle modifié par Dulbelcco (DMEM) contenant 2 mM de glutamine, 4,5 g/l de glucose, 0,11 g/l de pyruvate de sodium, 10 % de sérum de veau (SVD) et des antibiotiques (50 U pénicilline et 50 µg de streptomycine par ml de milieu). Leur différenciation en adipocytes a été provoquée de la manière suivante : dans un premier temps, les cellules pré-adipocytaires ont été cultivées à confluence pendant deux jours. Au temps que l'on appelle ci-après J0, le milieu de culture est remplacé par un milieu d'induction de la différenciation (MID) composé de DMEM contenant 10 % de sérum de veau fœtal (SVF), et additionné de 0,25 mM d'isobutyl methyl xanthine (IBMX), 0,25 µM de dexaméthasone et 1,74 µM d'insuline. Après deux jours d'incubation, donc au temps J2, le milieu d'induction est délicatement retiré et remplacé par un

nouveau milieu de culture contenant 10 % de SVF et 0,174 μ M d'insuline. Ensuite, le milieu de culture est renouvelé tous les deux jours.

Après sept jours de culture, le contenu lipidique des cellules pré-adipocytaires a été évalué par la coloration à l'huile rouge. Plus précisément, les cellules pré-adipocytaires ont été fixées au formaldéhyde à 3,7 %, puis incubées pendant 10 minutes avec une solution de colorant Red Oil (à 0,5 % dans un mélange isopropanol/eau). Après 10 minutes, le tapis cellulaire a été rincé à l'eau et les cellules pré-adipocytaires ont été lysées avec de l'isopropanol pure. La densité optique (DO) du milieu a été mesurée à 540 nm.

L'extrait de l'algue brune *Haloptéris scoparia* a été testé sur les cellules 3T3-L1 au cours de la phase d'induction par le MID qui commence donc au jour J0.

Dans des premières séries expérimentales, cet extrait a été ajouté dès le début de la différenciation (au temps J0) et maintenu présent dans le milieu jusqu'à la fixation des cellules (au temps J7), par renouvellement tous les deux jours (soit aux temps J2 et J4). L'extrait a été testé aux trois concentrations suivantes : 0,4 %, 1 % et 2,5 %. De la même manière, on a utilisé un échantillon d'acide rétinoïque à 10 μ M qui est connu pour inhiber la différenciation des pré-adipocytes en adipocytes, comme cela est notamment décrit dans l'article paru dans *Differentiation*, 1990, 45:119-127, intitulé "The molecular basis for inhibition of adipose conversion of 3T3-L1 cells by retinoic acid" et ayant pour auteurs Stone RL et Berlnohr DA.

Les résultats de ces premières séries expérimentales sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous. Des graphes correspondants sont également donnés à la Fig. 1.

Tableau 1 : effet inhibiteur de l'extrait d'*Halopteris Scoparia*, testé à 3 concentrations non cytotoxiques, sur la différenciation des adipocytes. Comparaison avec l'acide rétinoïque.

(Résultats obtenus d'une manipulation réalisée en triplicate pour l'extrait d'*Halopteris*, et de cinq manipulations indépendantes réalisées en triplicate pour l'acide rétinoïque)

	% inhibition de la différenciation
Extrait d' <i>Halopteris</i> 0,4 %	28 ± 2
Extrait d' <i>Halopteris</i> 1,0 %	78 ± 11
Extrait d' <i>Halopteris</i> 2,5 %	125 ± 8
Acide rétinoïque 10 µM	82 ± 21

On notera que les concentrations de l'extrait d'*Halopteris* sont non-cytotoxiques. L'absence de toxicité des extraits a été évaluée sur les cellules 3T3-L1 par la méthode classique de mesure de la réduction du MTT en cristaux de formazan (voir notamment l'article paru dans *J. Immunol. Methods*, 1983, 65: 55-63, intitulé "Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays" et ayant pour auteur Mosmann T). Plus précisément, après incubation avec les extraits, les cellules ont été rincées et incubées pendant trois heures dans une solution de MTT préparée à 0,5 mg/ml dans un tampon phosphate (PBS). Après l'incubation, les cellules pré-adipocytaires ont été rincées en PBS et lysées dans du diméthylsulfoxyde (DMSO). La DO a été mesurée à 540 nm.

Dans des secondes séries expérimentales, l'extrait a été ajouté dès le début (J0) mais, contrairement aux premières séries, il n'a pas été renouvelé par la suite, c'est-à-dire qu'il n'a pas été renouvelé après l'induction au temps J2 ni renouvelé au temps J4 et ce, jusqu'à la fixation au temps J7. Parallèlement, des cultures ont été traitées l'extrait du temps J2 au temps J7, avec renouvellement au temps J4.

Les résultats de ces secondes séries expérimentales sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous. Des graphes correspondants sont également donnés à la Fig. 2.

Tableau 2 : cinétique de l'effet inhibiteur de l'extrait d'*Halopteris Scoparia*, testé à 1%, sur la différenciation des adipocytes. Comparaison avec l'acide rétinoïque.
(Résultats obtenus de deux manipulations indépendantes réalisées en triplicate)

	% inhibition de la différenciation	
	Extrait d' <i>Halopteris</i> 1 %	Acide rétinoïque 10 μ M
Présence de J0 à J7	72 \pm 2	51 \pm 3
Présence de J0 à J2	43 \pm 1	40 \pm 5
Présence de J2 à J7	15 \pm 2	3 \pm 2

5

Comme cela a été mentionné ci-dessus, dans les séries expérimentales, des cultures témoins ont été réalisées : cellules non induites (cultivées dans le milieu de culture avec 10 % SVD), et cellules induites dans le milieu MID, en absence ou en présence d'acide rétinoïque testé à 10 μ M. Ce dernier est en effet connu pour inhiber la différenciation des pré-adipocytes en adipocytes.

On a également pu constater qu'en absence du milieu inducteur de différenciation (MID), les cellules restent en très forte majorité des pré-adipocytes. Seules quelques cellules produisent spontanément des gouttelettes lipidiques visibles au microscope après coloration des lipides par l'huile rouge.

De même, on a pu constater qu'en présence du milieu inducteur MID pendant deux jours, les cellules dans leur très grande majorité contiennent une multitude de gouttelettes lipidiques visibles après coloration par l'huile rouge.

Les conclusions de ces séries expérimentales sont les suivantes.

L'extrait d'*Halopteris Scoparia*, testé à 0,4 %, 1 % et 2,5 % (v/v), inhibe la différenciation des pré-adipocytes en adipocytes, de respectivement 28 %, 78 % et 125 %. Cet effet inhibiteur suit une relation dose-dépendante, comme cela est visible à la Fig. 1.

On constate qu'une inhibition supérieure à 100 % est mesurée pour l'extrait à 2,5 % : ceci montre que la présence de l'extrait à cette concentration non cytotoxique, bloque la formation de gouttelettes lipidiques qui apparaissent spontanément dans quelques cellules en absence du milieu inducteur.

On remarque que, dans les mêmes conditions expérimentales, la présence d'acide rétinoïque à la dose de 10 μ M limite très fortement l'apparition des gouttelettes lipidiques : les cellules restent dans une configuration de pré-adipocytes, et ne se sont pas différenciées en adipocytes.

5 La présence de l'extrait d'*Haloptéris*, testé à 1 % (v/v), pendant seulement les deux jours d'induction par le MID (c'est-à-dire du temps J0 au temps J2) suffit à bloquer la différenciation des adipocytes : inhibition de 43 %, contre 72 % lorsque l'extrait est présent pendant toute la culture (c'est-à-dire du temps J0 au temps J7). Lorsque l'extrait est mis en contact avec les cellules après l'induction de la
10 différenciation (c'est-à-dire du temps J2 au temps J7), il exerce un effet inhibiteur nettement plus faible : inhibition de seulement 15 % (cf. tableau 2).

Ces résultats démontrent l'importance de la présence de l'extrait dès le début de la différenciation ; un effet similaire est obtenu, dans des conditions expérimentales identiques, avec l'acide rétinoïque, testé à 10 μ M (cf. Fig. 2). On notera que
15 l'importance de la période pendant laquelle sont ajoutés les rétinoïdes pour induire une différenciation a été largement décrite par Xue JC, Schwarz EJ, Chawla A et Lazar MA dans un article paru dans *Mol. Cell. Biol.*, 1996, 16:1567-1575 sous le titre "Distinct stages in adipogenesis revealed by retinoid inhibition of differentiation after induction of PPARgamma".

20 De ces séries expérimentales, on peut déjà conclure qu'un extrait d'*Haloptéris Scoparia* agit comme un véritable inhibiteur de la différenciation et non pas comme un inhibiteur de la synthèse lipidique (lipogénèse).

Pour corroborer les résultats qui viennent d'être décrits, on a réalisé une nouvelle série d'expériences dans laquelle l'effet d'un extrait d'*Haloptéris Scoparia* sur des
25 cellules pré-adipocytaires de la lignée 3T3-L1 a été étudié quant à l'expression des gènes codant des marqueurs habituellement exprimés par les adipocytes différenciés.

On a donc mis en œuvre comme précédemment une phase de mise en culture à confluence des cellules pré-adipocytaires pendant deux jours, jusqu'à l'instant dit J0. On dispose alors d'un milieu qui sert de témoin. Au temps J0, le milieu de culture est
30 remplacé par un milieu d'induction de la différenciation MID, en présence ou pas d'extrait d'*Haloptéris*.

Au temps J4 et J7 (respectivement J0 + 4 jours et J0 + 7 jours), les ARN totaux ont été extraits à l'aide d'un réactif adéquat (en l'occurrence un réactif "Tri-Reagent") selon le protocole préconisé par le fournisseur. L'ADN a été éliminé (Système DNA

free, Ambion). La qualité de l'ADN a été vérifié sur gel d'agarose. La réaction de Reverse Transcription (RT) de l'ARNm a été réalisée en présence de l'amorce oligo(dT) et de l'enzyme *Superscript II* (Gibco). L'ADNc synthétisé a été quantifié par fluorescence et ajusté à la concentration de 20 ng/ml. La réaction de Polymerase Chain Reaction (PCR) a été réalisée par PCR quantitative avec le système "Light cycler" de la société Roche Molecular Systems Inc. selon les procédures recommandées par le fournisseur. L'incorporation de fluorescence dans l'ADN amplifié est mesurée en continu au cours des cycles de PCR et permet d'obtenir une valeur d'expression relative pour chaque marqueur étudié.

On a ainsi étudié l'expression du facteur de transcription PPAR γ (Peroxisome proliferator activated receptor gamma) qui contrôlerait l'expression des gènes 422/aP2 codant pour des protéines cytoplasmiques liant les acides gras (FABP4), l'expression du facteur de transcription SREBP 1 (Sterol Response Element Binding Protein) qui contrôlerait l'expression du gène codant l'enzyme FAS (Fatty Acid Synthase), ainsi que les protéines c/EBPa, c/EBPb, c/EBPg (CAAT-enhancer-binding protein alpha, beta et gamma). Le facteur c/EBPa contrôle l'expression des gènes de la stéaroylCoA desaturase de type 1 (SCD1) et du récepteur de glucose GLUT-4. L'expression du transporteur des acides gras (fatty acid translocase ou FAT) a également été étudié.

Les résultats obtenus sur les trois milieux (milieu témoin, milieu en présence du seul milieu inducteur et milieu en présence du milieu inducteur et de l'extrait) et, ce, pour des temps d'induction des deux seconds milieux de 4 et 7 jours sont maintenant donnés.

Après 4 jours d'induction, l'expression de c/EBPa a augmenté d'un facteur 10,4 par rapport au témoin non induit. En présence de l'extrait, elle a diminué de 33% par rapport aux adipocytes induits sans extrait. Après 7 jours d'induction, l'expression de c/EBPa a augmenté d'un facteur 27,7 par rapport au témoin non induit. En présence de l'extrait, elle a diminué de 37 % par rapport aux adipocytes induits sans l'extrait.

Après 4 jours d'induction, l'expression de SREBP1 a augmenté d'un facteur 1,9 (+88%) par rapport au témoin non induit. En présence de l'extrait, elle a diminué de 21% par rapport aux adipocytes induits en absence de l'extrait. Après 7 jours d'induction, l'expression de SREBP1 a augmenté d'un facteur 2,7 (+166%) par rapport au témoin non induit. En présence de l'extrait, elle a diminué de 31 % par rapport aux adipocytes induits sans l'extrait.

Après 4 jours d'induction, l'expression de l'enzyme FAS n'a pas augmenté de façon significative par rapport au témoin non induit. Cependant, en présence de l'extrait, elle a diminué de 47% par rapport au témoin. Après 7 jours d'induction, l'expression de l'enzyme FAS a augmenté d'un facteur 8,3 par rapport au témoin non induit, et elle a diminué de 58% par rapport aux adipocytes induits sans extrait.

Après 4 jours d'induction, l'expression de facteur de transcription SCD1 a augmenté d'un facteur de 14 par rapport au témoin non induit. En présence de l'extrait, elle a diminué de 25% par rapport aux adipocytes induits sans extrait. Après 7 jours d'induction, l'expression de SCD1 a augmenté d'un facteur 567 par rapport au témoin non induit. En présence de l'extrait, elle a alors diminué de 27% par rapport aux adipocytes induits sans extrait.

Après 4 jours d'induction, l'expression de FAT a augmenté d'un facteur 1329 par rapport au témoin non induit. En présence de l'extrait, elle a diminué l'expression de FAT de 44% par rapport aux adipocytes induits sans extrait. Après 7 jours d'induction, l'expression de FAT a augmenté d'un facteur 1528 par rapport au témoin non induit. En présence de l'extrait, cette expression a diminué de 56 % par rapport aux adipocytes sans l'extrait.

Après 4 jours d'induction, l'expression de GLUT-4 a augmenté d'un facteur 281 par rapport au témoin non induit. En présence d'extrait, elle a diminué de 37% par rapport aux adipocytes induits sans extrait. Après 7 jours d'induction, l'expression de GLUT-4 a augmenté d'un facteur 3079 par rapport au témoin non induit et elle a diminué, en présence d'extrait, de 23% par rapport aux adipocytes induits sans extrait.

Conformément aux résultats attendus, le milieu d'induction de la différenciation MID, sans présence de l'extrait d'*Halopteris*, a augmenté, par rapport au milieu de culture témoin, dans une plus ou moins grande mesure, tous les marqueurs de la différenciation des pré-adipocytes en adipocytes.

On peut constater que les résultats donnés ci-dessus montrent que l'extrait de *Sphacelaria scoparia* modifie l'expression de nombreux marqueurs de différenciation des adipocytes. Notamment, il diminue l'expression du facteur de transcription c/EBP α par rapport aux adipocytes induits sans l'extrait (de 33% après 4 jours d'induction, et de 37% après 7 jours d'induction), du facteur de transcription SREBP1 (de 21% après 4 jours d'induction, et de 31% après 7 jours d'induction), de l'enzyme FAS (de 47% après 4 jours d'induction, et de 58% après 7 jours d'induction), de l'enzyme SCD1 (de 25% après 4 jours d'induction, et de 27% après 7 jours d'induction), du transporteur

d'acides gras FAT (de 44% après 4 jours d'induction, et de 56% après 7 jours d'induction), du transporteur de glucose GLUT-4 (de 37% après 4 jours d'induction, et de 23% après 7 jours d'induction), de la protéine adipocytaire liant les acides gras FABP4 (de 18% après 4 jours d'induction). En revanche, il n'a pas montré d'effet
5 significatif sur le facteur PPAR γ . Pourtant, l'extrait module l'expression de deux gènes qui seraient sous le contrôle du facteur PPAR γ : il diminue (au moins temporairement) l'expression de FABP4.

Il diminue également l'expression de la lipoprotéine lipase (LPL). Après 7 jours, d'induction l'expression de la LPL induite par le milieu d'induction est diminuée de
10 66 % en présence de l'extrait.

On a également pu montrer qu'après 4 jours d'induction, l'expression de COL1 a diminué de 70% par rapport au témoin non induit. En présence de l'extrait, son expression n'a diminué que de 46% par rapport au témoin non induit, ce qui signifie qu'elle a augmenté de 79% par rapport aux adipocytes induits sans extrait. Après 7
15 jours d'induction, l'expression de COL1 a diminué de 80% par rapport au témoin non induit. En présence de l'extrait, son expression n'a diminué que de 59% par rapport au témoin non induit, ce qui signifie qu'elle a augmenté d'un facteur 2 par rapport aux adipocytes induits sans extrait.

Après 4 jours d'induction, l'expression de COL4 a augmenté d'un facteur 3,1 par
20 rapport au témoin non induit. En présence de l'extrait, elle a augmenté 16% par rapport aux adipocytes induits sans extrait. Après 7 jours d'induction, l'expression de COL4 a augmenté d'un facteur 2,6 par rapport au témoin non induit. En présence de l'extrait, elle a augmenté de 17% par rapport aux adipocytes induits sans extrait.

Ainsi, l'addition du milieu inducteur MID a diminué l'expression du collagène
25 de type 1 (COL1). Ce collagène est le plus abondant dans le derme. Il forme des fibres épaisses dont la principale propriété est la résistance à la traction. Il est produit principalement par les fibroblastes, mais aussi par les cellules cartilagineuses et les ostéoblastes ; ces cellules dérivent du fibroblastes comme les adipocytes. Il permet de maintenir les adipocytes attachées entre eux. Au cours de la différenciation, les pré-
30 adipocytes perdent donc leur capacité à produire du collagène de type I. En revanche, les adipocytes matures produisent du collagène de type 4 (COL4). Celui-ci ne forme pas de fibres. Il se situe sous une forme non organisée dans les lames basales, notamment dans la membrane basale dermo-épidermique. COL4 sert de support de filtration en étant situé à l'intermédiaire entre le tissu de soutien (le derme) et le tissu

épithélial (l'épiderme). Il est fabriqué par les cellules épithéliales (kératinocytes) et les cellules endothéliales. Il est également produit par les adipocytes.

On peut constater que l'extrait modifie l'expression des collagènes : il diminue la perte d'expression du collagène de type 1 (COL 1) habituellement observée au cours de la différenciation. L'expression de COL 1 augmente par rapport aux adipocytes induits sans l'extrait (de 79% après 4 jours d'induction, et de 59% après 7 jours d'induction). Par ailleurs, l'extrait n'empêche pas l'expression du collagène de type 4 (COL4) qui est habituellement augmentée au cours de la différenciation des adipocytes. L'extrait augmente l'expression de COL 4 par rapport aux adipocytes induits sans l'extrait (de 16% après 4 jours d'induction, et de 17% après 7 jours d'induction).

L'analyse de l'expression des gènes de la différenciation des adipocytes par la méthode RTPCR permet donc de confirmer l'effet inhibiteur de l'extrait d'*Halopteris scoparia* sur la différenciation des préadipocytes en adipocytes matures. Elle met également en évidence que cet effet est restreint à certains marqueurs spécifiques de la différenciation. De plus, il maintient élevé le taux de collagène de type 1 (COL1), tout en stimulant l'expression du collagène de type 4 (COL4). Cet effet est intéressant compte tenu de la nécessité de restructuration du tissu dermique suite à une attaque du tissu adipeux par des agents lipolytiques.

On a également pu montrer que l'extrait d'*Halopteris Scoparia* (à 1 %) diminuait l'expression de l'adiponectine de 70 % par rapport aux adipocytes induits en absence de l'extrait.

Par conséquent, la présente invention concerne une utilisation d'un extrait d'une algue brune du genre *Halopteris* dans une composition cosmétique ou pharmaceutique destinée à limiter l'expansion des tissus adipeux par son effet sur la différenciation pré-adipocytaire. Ladite algue est avantageusement l'algue *Halopteris scoparia*.

Par ailleurs, selon un mode de réalisation avantageux, ledit extrait est obtenu par macération d'algues séchées ou lyophilisées en présence d'un solvant, tel que de l'eau, ou un mélange d'eau avec un co-solvant. Ledit co-solvant peut être du dipropylène glycol ou le glycérol, le rapport eau /co-solvant étant compris entre 0 et 80 %, avantageusement, entre 30 et 50 %.

La présente invention concerne également une composition cosmétique ou pharmaceutique destinée à limiter l'expansion des tissus adipeux qui est caractérisée en ce qu'elle comporte en tant que produit actif au moins un extrait d'une algue brune

du genre *Halopteris* qui agit de manière à inhiber la différenciation adipocytaire. Ladite algue est avantageusement l'algue *Halopteris scoparia* ou *Sphacelaria scoparia*.

5 Ledit extrait est avantageusement obtenu par macération d'algues séchées ou lyophilisées en présence d'un solvant, tel que de l'eau, ou un mélange d'eau avec un co-solvant. Ledit co-solvant peut être du dipropylène glycol ou le glycérol, le rapport eau /co-solvant étant compris entre 0 et 80 %, avantageusement, entre 30 et 50 %.

10 Selon une autre caractéristique de la présente invention, on associe, dans une formulation cosmétique à visée amincissante, un extrait d'algue d'*Halopteris*, un actif stimulant la lipolyse (comme par exemple un inhibiteur de la phosphodiesterase ou un bloquant des récepteurs adrénergiques), et/ou un actif inhibiteur de la lipogénèse (comme par exemple un inhibiteur de l'enzyme *fatty acid synthase* ou un bloquant des récepteurs de pénétration du glucose).

15 La présente invention concerne également une utilisation d'une composition cosmétique telle qu'elle vient d'être décrite précédemment et ce, à des fins de limitation de l'expansion des tissus adipeux par inhibition de la différenciation pré-adipocytaire.

REVENDICATIONS

1) Utilisation d'un extrait d'une algue brune du genre *Halopteris* dans une composition cosmétique ou pharmaceutique destinée à limiter l'expansion des tissus adipeux par son effet sur la différenciation pré-adipocytaire.

2) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ladite algue est l'algue *Halopteris scoparia* (ou *Sphacelaria scoparia*).

3) Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que ledit extrait est obtenu par macération d'algues séchées ou lyophilisées en présence d'un solvant, tel que de l'eau, ou un mélange d'eau avec un co-solvant.

4) Utilisation selon la revendication 3, caractérisée en ce que ledit co-solvant est du dipropylène glycol ou le glycérol.

5) Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que le rapport eau /co-solvant est compris entre 0 et 80 %.

6) Utilisation selon la revendication 5, caractérisée en ce que le rapport eau/co-solvant est compris entre 30 et 50 %.

7) Composition cosmétique ou pharmaceutique destinée à limiter l'expansion des tissus adipeux, caractérisée en ce qu'elle comporte en tant que produit actif au moins un extrait d'une algue brune du genre *Halopteris* qui agit de manière à inhiber la différenciation adipocytaire.

8) Composition cosmétique ou pharmaceutique selon la revendication 7, caractérisée en ce que ladite algue est l'algue *Halopteris scoparia* (ou *Sphacelaria scoparia*).

9) Composition cosmétique ou pharmaceutique selon la revendication 7 ou 8, caractérisée en ce que ledit extrait est obtenu par macération d'algues séchées ou lyophilisées en présence d'un solvant, tel que de l'eau, ou un mélange d'eau avec un co-solvant.

10) Composition cosmétique ou pharmaceutique selon la revendication 9, caractérisée en ce que ledit co-solvant est du dipropylène glycol ou du glycérol.

11) Composition cosmétique ou pharmaceutique selon la revendication 9 ou 10, caractérisée en ce que le rapport eau /co-solvant est compris entre 0 et 80 %.

12) Composition cosmétique ou pharmaceutique selon la revendication 9 ou 10, caractérisée en ce que le rapport eau /co-solvant est compris entre 30 et 50 %.

13) Composition cosmétique ou pharmaceutique selon une des revendications 7 à 12, caractérisée en ce qu'elle comporte également un actif stimulant la lipolyse et/ou un actif inhibiteur de la lipogénèse.

5 14) Utilisation d'une composition cosmétique selon une des revendications 7 à 13 précédentes à des fins de limitation de l'expansion des tissus adipeux par inhibition de la différenciation pré-adipocytaire.

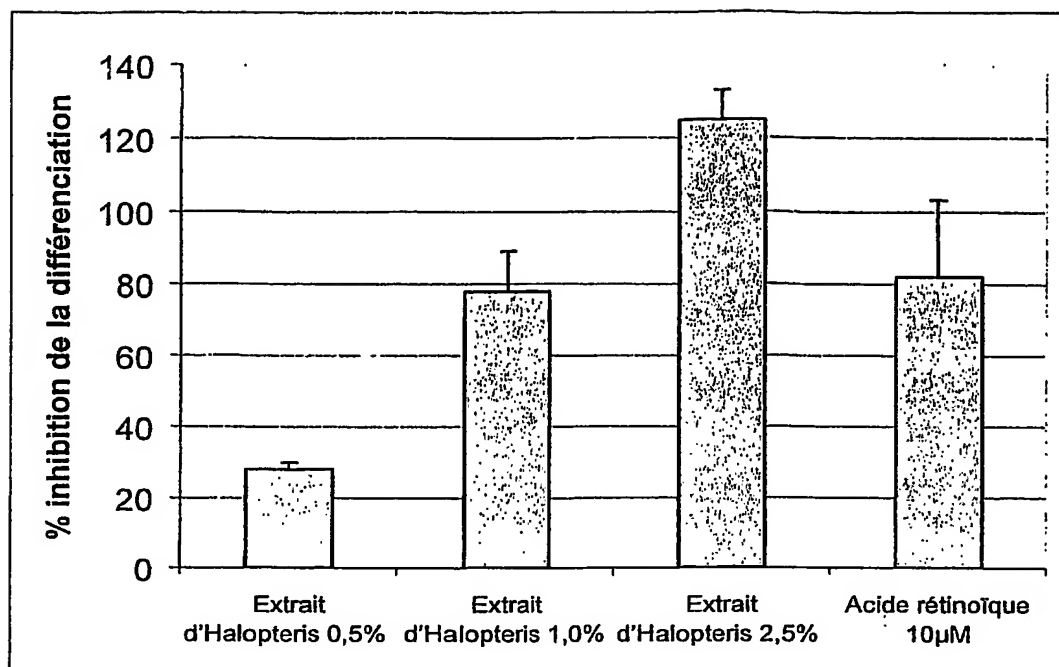


Fig. 1

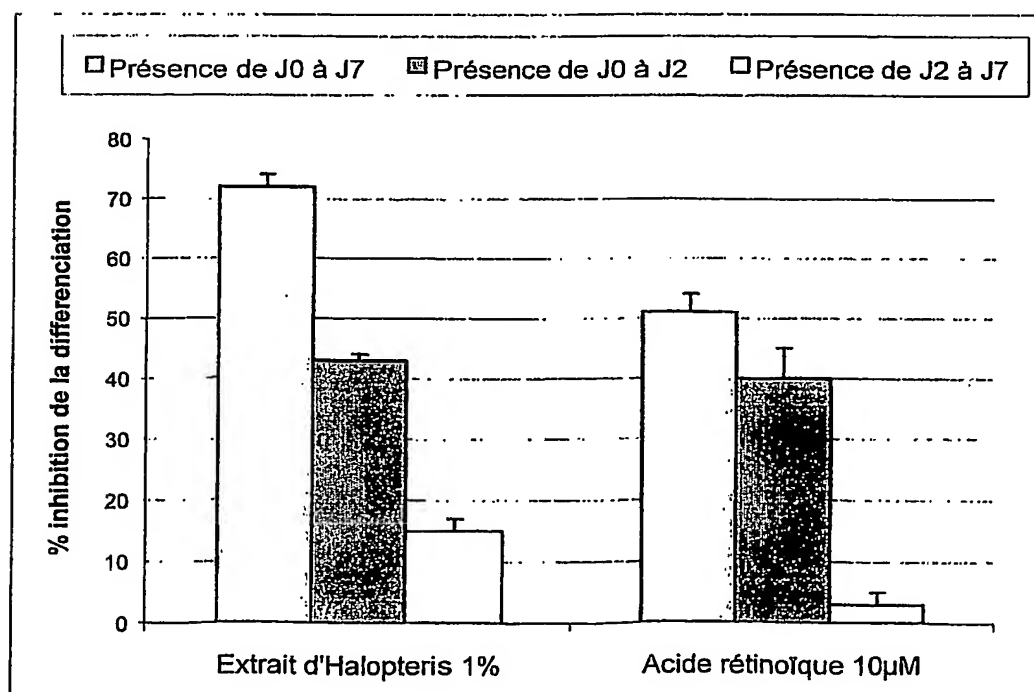


Fig. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/FR/02691

10/527695

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K7/00 A61K7/48 A61K35/80 A61P3/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	R.C. PEPE, J.A. WENNINGER, G.N. MCEWEN: "International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook" June 2002 (2002-06), THE COSMETIC, TOILETRY AND FRAGRANCE ASSOCIATION, WASHINGTON, D.C. XP002241507 021643 ISBN 1-882621-29-8 Ninth Edition, Volume I page 707, line 3	1-13
P, X	--- WO 03 072118 A (JUELICH WOLF-DIETER ;LINDEQUIST ULRIKE (DE); LUKOWSKI GEROLD (DE);) 4 September 2003 (2003-09-04) claims 1,9 paragraph '0050! paragraphs '0025!, '0026!, '0040!, '0043!, '0044! --- -/--	1,7,14
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 March 2004		Date of mailing of the international search report 24/03/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Hauss, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/FR 0691

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	FR 2 837 386 A (GELYMA) 26 September 2003 (2003-09-26) claims page 1, line 1-18 -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 03/0591

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03072118	A	04-09-2003	WO 03072118 A1	04-09-2003
			DE 10310021 A1	23-10-2003
FR 2837386	A	26-09-2003	FR 2837386 A1	26-09-2003

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 2691

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K7/00 A61K7/48 A61K35/80 A61P3/04

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	R.C. PEPE, J.A. WENNINGER, G.N. MCEWEN: "International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook" juin 2002 (2002-06), THE COSMETIC, TOILETRY AND FRAGRANCE ASSOCIATION, WASHINGTON, D.C. XP002241507 021643 ISBN 1-882621-29-8 Ninth Edition, Volume I page 707, ligne 3	1-13
P,X	WO 03 072118 A (JUELICH WOLF-DIETER ;LINDEQUIST ULRIKE (DE); LUKOWSKI GEROLD (DE);) 4 septembre 2003 (2003-09-04) revendications 1,9 alinéa '0050! alinéas '0025!, '0026!, '0040!, '0043!, '0044! --- -/--	1,7,14

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

11 mars 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

24/03/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Hauss, R

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 02691

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
E	FR 2 837 386 A (GELYMA) 26 septembre 2003 (2003-09-26) revendications page 1, ligne 1-18 -----	1-14

Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☒ Les revendications n^{os} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:

Bien que la revendication 14 concerne une méthode de traitement du corps humain/animal, la recherche a été effectuée et basée sur les effets imputés à la composition.
2. ☐ Les revendications n^{os} se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
3. ☐ Les revendications n^{os} sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

Although claim 14 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the composition.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 02691

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 03072118 A	04-09-2003	WO 03072118 A1 DE 10310021 A1	04-09-2003 23-10-2003
FR 2837386 A	26-09-2003	FR 2837386 A1	26-09-2003

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
25 mars 2004 (25.03.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/024102 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ : A61K 7/00,
7/48, 35/80, A61P 3/04

Codif International S.A.S, 61, rue du Commandant L'Herminier, F-35417 Saint-Malo Cedex (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/002691

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : GEDOUIN, Antoine [FR/FR]; Saint-Vincent, F-35350 Saint-Coulomb (FR). VALLEE, Romuald [FR/FR]; 43, rue de la Baie, F-35350 Saint-Meloire-des-Ondes (FR). MORVAN, Pierre-Yves [FR/FR]; 8, rue Pointeau du Ronceray, F-35700 Rennes (FR).

(22) Date de dépôt international :
10 septembre 2003 (10.09.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(74) Mandataire : MAILLET, Alain; Cabinet Le Guen Maillet, 5, place Newquay, B.P. 70250, F-35802 Dinard (FR).

(30) Données relatives à la priorité :
02/11520 12 septembre 2002 (12.09.2002) FR

(81) États désignés (national) : JP, US.

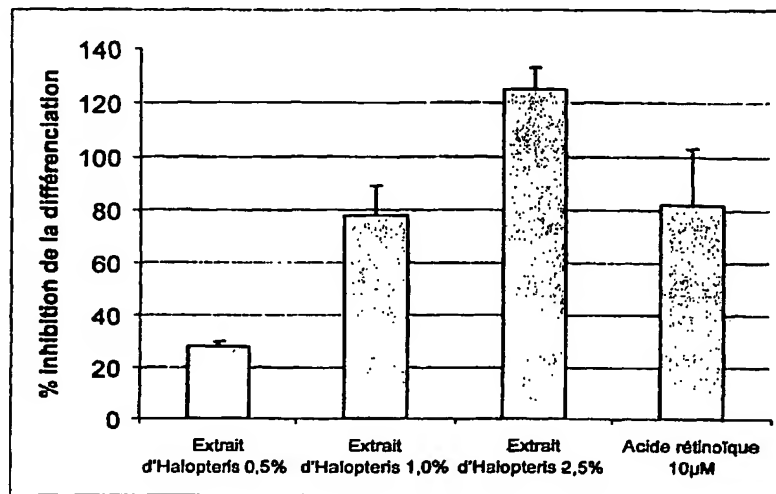
(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : SOCIÉTÉ DE COURTAGE ET DE DIFFUSION [FR/FR];

(84) États désignés (régional) : brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: COSMETIC OR PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING A GENUS *HALOPTERIS* BROWN ALGA EXTRACT

(54) Titre : COMPOSITION COSMETIQUE OU PHARMACEUTIQUE COMPRENANT UN EXTRAIT D'UNE ALGUE BRUNE DU GENRE *HALOPTERIS*



% OF INHIBITION OF DIFFERENTIATION
HALOPTERIS EXTRACT 0.5 %
HALOPTERIS EXTRACT 1.0 %
HALOPTERIS EXTRACT 2.5 %
RETINOIC ACID 10µM

(57) Abstract: The invention concerns the use of a genus *Halopteris* or *Sphacelaria* brown alga extract in a cosmetic or pharmaceutical composition for limiting expansion of adipose tissue by its effect on preadipocyte differentiation.

(57) Abrégé : La présente invention concerne l'utilisation d'un extrait d'une algue brune du genre *Halopteris* ou *Sphacelaria* dans une composition cosmétique ou pharmaceutique destinée à limiter l'expansion des tissus adipeux par son effet sur la différenciation pré-adipocytaire.

WO 2004/024102 A3



Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale:

6 mai 2004